

CICATRIZAÇÃO DO PERIODONTO: REVISÃO

Juliano Yasuo Oda*

Jaqueline de Carvalho**

ODA, J.Y.; CARVALHO, J. Cicatrização do periodonto: revisão. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, 8(2), mai./ago. p.159-172, 2004.

RESUMO: Após qualquer terapia periodontal, desencadeia-se cascatas celulares reguladas por vários fatores ambientais e locais da ferida que comandam um processo denominado de cicatrização. A descrição de cicatrização da ferida após terapia periodontal reflete o fato de que a “agressão” terapêutica foi adicionada à agressão microbiana. A reconstituição dos tecidos injuriados pode ser obtida através de dois processos: regeneração e reparo. Em periodontia, a regeneração ocorre quando a relação estrutural e funcional do tecido periodontal danificado é renovado. Contrariamente, no reparo, os tecidos danificados são substituídos por tecidos cuja função não é, necessariamente, àquela do tecido original. A regeneração é, obviamente, o processo de cicatrização mais desejado, entretanto, não é o processo que mais acontece, por isso diversas terapias tem sido desenvolvidas com intuito de restaurar os tecidos periodontais perdidos. O presente trabalho objetiva revisar e analisar alguns aspectos biológicos da cicatrização do periodonto mediante a diferentes terapias periodontais.

PALAVRAS-CHAVE: Reparo tecidual. Regeneração periodontal. Biologia da cicatrização

PERIODONTAL HEALING: REVIEW

ODA, J.Y.; CARVALHO, J. Periodontal healing: review. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, 8(2), mai./ago. p.159-172, 2004

ABSTRACT: After any periodontal therapy, cellular cascades regulated by several environmental factors and places of the wound that command a denominated process of healing are unchained. The description of the wound healing after periodontal therapy reflects the fact that the “therapeutic aggression” was added to the microbial aggression. The reconstitution of the injured tissue can be obtained through two processes: regeneration and repair. In periodontal, the regeneration happens when the structural and functional relationship of the damaged periodontal tissue is renewed. Contrarily, in the repair, the damaged tissues are substituted for woven whose function is not, necessarily, to the original tissues. The regeneration is, obviously, the most wished healing process; however, it is not the most common process, that’s why several therapies have been developed with the intention of restoring the lost periodontal tissue. The present work aims at revising and analyzing some biological aspects of the periodontal healing through different periodontal therapies.

KEY-WORDS: Tissue repair. Periodontal regeneration. Healing biology.

Introdução

O periodonto é constituído por estruturas que podem ser divididas em duas partes: a primeira constituída pelo cimento, o ligamento periodontal e o osso alveolar e a segunda, pela gengiva. As primeiras estruturas são responsáveis pela ancoragem do dente ao alvéolo, formando, portanto, o periodonto de inserção ou de sustentação. A gengiva, por sua vez recobre a crista do processo alveolar e estabelece continuidade do epitélio da mucosa oral com o colo do dente através do epitélio juncional, sendo chamada, por isso, periodonto marginal ou de proteção (KATCHBURIAN & ARANA-CHAVEZ, 1999).

A doença periodontal ou periodontite é uma das patologias que pode afetar os tecidos periodontais. Ela é causada pela placa bacteriana (LÖE et al., 1965) e caracteriza-se por inflamação gengival e destruição dos tecidos de suporte do dente, que clinicamente é traduzida como perda de inserção e formação de bolsa periodontal (TODESCAN,

2001).

A terapêutica periodontal tem como objetivos primários curar ou controlar a doença periodontal e prevenir sua recidiva, impedindo, assim, perda de inserção adicional. Ela também visa recuperar as estruturas periodontais destruídas pela doença, pois mesmo parcialmente destruídos, os tecidos do periodonto abrigam células com capacidade para regenerá-lo (GESTRELIUS et al., 1997).

Imediatamente após terapia periodontal, desencadeia-se cascatas celulares altamente organizadas e reguladas por vários mediadores químicos, fatores de crescimento além de outros reguladores ambientais e locais da ferida que comandam um processo denominado de cicatrização (FINE, 1981). A cicatrização ocorre como resposta a vários tipos de injúrias e objetiva o restabelecimento da estrutura e da função tecidual (TAKATA, 1994). Ela pode desenvolver-se por dois processos: regeneração e reparo.

Em periodontia o termo regeneração refere-se à restauração completa dos tecidos danificados por

*Especialista em Morfofisiologia - UEM, Mestrando do programa de pós-graduação em anatomia funcional: estrutura e ultraestrutura - Instituto de Ciências Biológicas – USP, Professor da disciplina de Anatomia Humana - UNIPAR - Umuarama - PR, jyoda@uol.com.br.

**Especialista em periodontia – AMO, Mestranda do programa de pós-graduação em biologia celular e tecidual – Instituto de Ciências Biomédicas – USP jqlc@usp.br

proliferação e diferenciação dos elementos do parênquima original. Ele designa que uma nova inserção (formação de novo cemento, novo osso alveolar e novo ligamento periodontal) foi interposta nos locais onde havia sido perdida. Além disso, também refere-se à formação de inserção do epitélio juncional ao dente e ao restabelecimento funcional da orientação das fibras gengivais na lâmina própria após a cicatrização (WIKESJÖ & SELVIG, 1999).

Em comparação, reparo é uma regeneração incompleta, pois restabelece os tecidos perdidos por tecido conjuntivo não especializado que forma fibrose e eventualmente uma cicatriz. Desse modo os tecidos danificados são substituídos por tecidos cuja função não é, necessariamente, àquela do tecido original. Em periodontia o termo reparo tem sido descrito como adesão colagenosa (TROMBELLI, 1999), reparo por tecido conjuntivo (WIKESJÖ et al., 1991) ou qualquer variação de nova inserção colagenosa na superfície de raiz debridada (WIKESJÖ & SELVIG, 1999).

A regeneração é, obviamente, o processo de cicatrização mais desejado, entretanto, não é o processo que mais acontece em tecidos lesionados de mamíferos. Excetuando-se as cicatrizações em perdas teciduais muito pequenas, onde a estrutura do tecido é mantida. Por isso, diversos tratamentos têm sido desenvolvidos com intuito de restaurar os tecidos perdidos durante a atividade da doença periodontal. Alguns destes incluem raspagem e alisamento radicular, diferentes modalidades de retalhos cirúrgicos, enxerto ósseo, desmineralização da superfície radicular, o uso de membranas oclusivas (regeneração tecidual guiada - RTG) e/ou a combinação destas modalidades. Também ganham importância nesta incessante procura por procedimentos regenerativos com resultados mais previsíveis, os fatores de crescimento e elementos polipeptídicos produzidos pelas células durante o fenômeno de reparação das feridas. Eles regulam a proliferação celular, quimiotaxia, diferenciação e síntese de matriz extracelular (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1996).

Considerando o que foi descrito acima, o presente trabalho tem como objetivo revisar e analisar os aspectos biológicos e clínicos da cicatrização do periodonto mediante diferentes terapias periodontais.

Desenvolvimento

Generalidades da Cicatrização Periodontal:

Na descrição clássica do processo de cicatrização há, inicialmente, um reparo temporário caracterizado pela formação de um coágulo no local da ferida. Células inflamatórias migram para o local da injúria em resposta aos microrganismos e às partículas de material estranho, estas são seguidas por fibroblastos e células endoteliais que invadem o coágulo para formar um tecido de granulação. Finalmente, maturação da matriz tecidual da ferida é observada junto com a contração do coágulo (FINE, 1981).

Entretanto, a cicatrização do tecido periodontal exhibe algumas particularidades, pois os tecidos periodontais representam um sistema único do corpo humano onde tecido epitelial, tecido conjuntivo mineralizado e não-mineralizado se unem para formar uma junção denominada

de dentogengival. Com a instalação da doença periodontal, a integridade desta junção é perdida e quando uma terapêutica é executada, seu resultado envolve a participação de quatro tipos celulares diferentes: células do epitélio gengival, células do conjuntivo gengival, células do tecido ósseo e células do ligamento periodontal (AUKHIL, 2000).

MELCHER (1976) propôs uma teoria do potencial de reparo dos tecidos periodontais e postulou que as células que repopulam a superfície da raiz exposta determinam a natureza da forma de inserção. Se as células epiteliais proliferam ao longo da superfície radicular, resultará na formação de epitélio juncional longo. Se as células do tecido conjuntivo gengival repopulam a mesma região, ocorre inserção na forma de adesão conjuntiva, podendo ocorrer reabsorção radicular. Agora, se células ósseas migram e entram em contato com a superfície radicular, além de reabsorção, anquilose também pode ocorrer. O ideal, para uma nova e completa inserção desenvolver-se, é que as células do ligamento periodontal proliferem e recubram a superfície da raiz desnuda. Dentre esses modelos de cicatrização, a formação de nova inserção por células do ligamento periodontal junto com restauração óssea caracteriza o processo de regeneração, os demais modelos representam o processo de reparo. Tais resultados foram confirmados posteriormente pelos estudos de NYMAN et al. (1980, 1982a, 1982b) e KARRING et al. (1993).

Estudos "in vitro" mostraram que células derivadas do ligamento periodontal podem apresentar fenótipos de células do tecido ósseo e do cemento ("osteoblast-like" e "cementoblast-like" respectivamente) e que também são capazes de formar nódulos de mineralização. Além disso, sua proliferação, migração e diferenciação são reguladas por diversos fatores de crescimento, proteoglicanos e outros fatores biológicos derivados da dentina ou do cemento (KARRING et al., 1999; GESTRELIUS, 1997).

Estudos "in vivo" avaliando os eventos iniciais da cicatrização na interface entre o tecido mucogengival e o dente demonstraram que inicialmente, proteínas do plasma, como fibrinogênio, precipitam sobre a superfície da ferida e promovem uma base inicial para aderência do coágulo rico em fibrina (MARCANTONIO Jr et al., 1999). Após uma hora, a fase inflamatória inicial é instalada por infiltração de neutrófilos no coágulo abaixo do retalho mucogengival. Com seis horas, a superfície radicular torna-se revestida por neutrófilos que descontaminam a ferida por fagocitose do tecido necrótico e injuriado. Dentro de três dias as reações inflamatórias orientam-se para a fase tardia com decréscimo gradual do infiltrado de neutrófilos e maior influxo de macrófagos na região da lesão. Os macrófagos contribuem para debridamento da ferida através da remoção de células vermelhas do sangue, neutrófilos e restos teciduais e além disso, atuam liberando fatores de crescimento que estimulam a proliferação de fibroblastos, produção de matriz, proliferação de células musculares lisas e células endoteliais para angiogênese (MARTIN, 1997). Dentro de sete dias a fase de formação do tecido de granulação é gradualmente introduzida como a terceira fase do processo de cicatrização, na qual um tecido ricamente celular é formado suportando a maturação e remodelação que ocorre pela demanda funcional (ROBERTSON & BUCHANAN, 1997; MARCANTONIO Jr et al., 1999).

Enquanto os eventos iniciais de cicatrização na interface retalho mucogengival-dente são similares em qualquer ferida de tecido mole, os processos de maturação e adaptação funcional requerem um mecanismo as quais fibras colágenas tornam-se inseridas no cimento ou dentina da raiz instrumentada. Para que isso aconteça, a literatura sugere que:

Primeiro: a cicatrização de tecido conjuntivo pode reconhecer a superfície da raiz instrumentada como um corpo estranho inerte. Similar ao processo de encapsulação, fibrilas colágenas formam bandas paralelas na superfície radicular, normalmente em orientação vertical. Este tipo de cicatrização tem sido referida como “adesão colágena” (STHAL et al., 1972). Dados ultra-estruturais mais recentes sugerem, entretanto, que apesar das fibras colágenas não estarem visivelmente inseridas no interior do novo cimento a íntima associação das fibrilas colágenas jovens na matriz dentária resulta numa inserção fisiologicamente válida, resistente as forças mecânicas aplicadas no local (SELVIG et al., 1995).

Segundo: a presença da raiz desnuda pode estimular a diferenciação dos cementoblastos, que irão depositar matriz sobre a qual novas fibras colágenas serão ancoradas. Muitos estudos mostram que o cimento não aparece antes da terceira semana de cicatrização em humanos, cães e macacos (NYMAN et al., 1982a, 1982b), apesar de depósitos de novo cimento terem sido relatados com duas semanas de cicatrização (ARAÚJO et al., 1997). A interface entre novo cimento e tecido duro subjacente pode consistir de tecido granular, livre de fibras, possivelmente consistindo de fibronectina (SELVIG et al., 1988).

Terceiro: pode aparecer uma atividade reabsortiva de natureza superficial e transitória que, normalmente, é acompanhada de deposição de cimento (SELVIG et al., 1988). Os osteoclóstos primeiramente removem os componentes minerais do tecido através de componentes ácidos desmineralizadores e em seguida, degradam e removem a matriz orgânica. O processo de reabsorção cria uma superfície em que fibrilas colágenas da matriz de tecidos duros tornam-se desnudas, estabelecendo um substrato adequado para ancoragem de novas fibrilas colágenas. No processo de cicatrização o cimento pode ser depositado em áreas de reabsorção, completando então, a nova inserção (SELVIG et al., 1995). Pode aparecer, entretanto, reabsorção inflamatória na região cervical, uma seqüela indesejável em estudos regenerativos (WIKESJÖ & NILVÉUS, 1991).

McCULLOCH (1993) resume a reconstituição dos tecidos periodontais perdidos nos seguintes passos: a) os elementos teciduais injuriados são eliminados e a região livre de agentes patogênicos cicatrizada; b) células progenitoras surgem da região adjacente ao local da ferida e mitoses ocorrem em resposta aos fatores solúveis da matriz, onde tais células se diferenciam e iniciam a síntese de matriz; c) a região da ferida torna-se repleta de células, matriz e componentes de adesão para estabelecer um conjunto estável (fibras de Sharpey); a remodelação ocorre para recuperar a arquitetura e função do tecido perdido; d) as células que repovoaram a área injuriada sintetizam fatores de crescimento, de diferenciação e de sinalização que restauram o dinamismo da homeostasia tecidual.

ROBERTSON & BUCHANAN (1998) demonstraram que os resultados da cicatrização periodontal podem ser: a) ausência de reparo; b) epitélio juncional longo inserido na superfície da raiz; c) tecido conjuntivo inserido na superfície da raiz; d) novo osso separado da superfície da raiz; e) novo osso com reabsorção radicular e/ou anquilosado e f) Sistema de nova inserção. Ressaltando que os itens citados podem ainda, ser modificados pelo controle da placa, arquitetura inicial do osso danificado, terapêutica utilizada, origem das células que repovoam a ferida e cuidados pós-operatórios de manutenção.

A Biomodificação Radicular:

A superfície radicular deve funcionar adequadamente para adesão de células, crescimento e proliferação de fibras durante a cicatrização periodontal (DEAN & BLANKENSHIP, 1997), pois quando as superfícies radiculares são contaminadas por produtos bacterianos tóxicos, apresentam perda de colágeno e alterações na composição e na densidade mineral, tornando-se hipermineralizada. O aumento do conteúdo mineral, a diminuição dos componentes orgânicos do cimento, a retenção de toxinas e enzimas, a reação de antígeno-anticorpo com proteínas bacterianas e a perda da estimulação da cementogênese dificultam ou impossibilitam o recobrimento radicular (MILLER, 1985).

O uso de instrumentação manual ou rotatório para a instrumentação radicular produz uma camada de “smear” (lama dentinária) que recobre toda a superfície tratada por não ser biocompatível, essa camada de “smear” representa um fator negativo na cicatrização periodontal (POLSON & FREDERIK, 1984).

O uso de ataque ácido para debridamento da superfície radicular resulta na remoção do “smear layer” e exposição das fibrilas colágenas do tipo I, que atuam quimiotaticamente sobre os fibroblastos e unem-se as novas fibrilas formadas. Além disso, o condicionamento radicular facilita a adesão conjuntiva a raiz, embora estudos recentes discordem que esta terapêutica seja muito efetiva na promoção de nova inserção. Outros estudos mostram o emprego adjunto do ataque ácido com procedimentos de regeneração periodontal (membrana e/ou fibronectina) como terapêuticas de resultados extremamente positivos (LASLO et al., 1983; POLSON & FREDERIK, 1984; LABAHN et al., 1992) embora controversos (LINDHE, 1999).

O Uso de Membrana:

Nas últimas décadas, o tratamento relacionado à causa da doença periodontal tem sido realizado principalmente através da raspagem e alisamento radicular combinada com medidas de higiene oral e de acordo com ARAÚJO (2001), este tipo de terapia embora extremamente eficaz no tratamento da doença periodontal, não garante a reconstrução dos tecidos perdidos pelo processo inflamatório. Por esta razão, foram introduzidas técnicas terapêuticas com o objetivo de reconstruir os tecidos perdidos. Assim, vários tratamentos regenerativos foram criados para promover a formação de nova inserção de fibras colágenas à raiz e regeneração dos tecidos periodontais perdidos (BECKER et al., 1999).

Segundo PARASHIS et al. (1998), vários

estudos têm indicado que um novo ligamento periodontal e um novo osso podem ser obtidos com uma repopulação seletiva com células do ligamento periodontal ou endósteo, resultando no desenvolvimento de uma modalidade de tratamento regenerativo denominado Regeneração Tecidual Guiada (RTG). A técnica de RTG requer a colocação de uma membrana ou barreira para cobrir o defeito ósseo, para que o tecido gengival (epitélio e tecido conjuntivo) não consiga alcançar a superfície radicular durante a cicatrização.

Trabalhos empregando membrana de politetrafluoretileno expandido (PTFE-e) mostraram uma correlação altamente significativa entre o “espaço provisório” fornecido pela membrana e a regeneração de tecido ósseo alveolar. O controle cirúrgico (sem emprego de membrana) e os locais onde ocorreu colapso da membrana com a superfície radicular exibiram regeneração óssea insignificante. A regeneração de cimento mostrou-se muito limitada tanto no grupo como naquele com regeneração tecidual guiada. Com oito semanas de cicatrização, entretanto, uma regeneração clinicamente relevante foi observada. O osso alveolar e o cimento neoformado em defeitos periodontais supra-ósseo de 5mm representaram 75% e 40% da altura do defeito, respectivamente. Um ligamento periodontal funcional foi observado em alguns locais (MARCANTONIO Jr et al., 1999).

Em relação ao processo de cicatrização durante a regeneração tecidual guiada, ARAÚJO et al. (1997) afirmam que o mesmo tem sido analisado com respeito a localização da divisão celular dentro da área da ferida; a expressão dos componentes da matriz extracelular; e alguns eventos celulares durante os primeiros cinco dias.

O estudo realizado por estes autores demonstraram que o processo de cicatrização envolve uma seqüência de eventos que levam à formação de um novo cimento, ligamento periodontal e osso. Duas semanas após a terapia reconstrutiva, o local do defeito continha tecido granular e fibras colágenas. Com quatro semanas, estas fibras colágenas haviam ocupado a bifurcação inteira, enquanto que com oito semanas estes tecidos tinham sido repostos e eram limitados pelo osso lamelar, osso medular, ligamento periodontal e novo cimento. Na vigésima semana, o local da bifurcação estava clinicamente fechado por cimento celular, osso lamelar, osso medular e ligamento periodontal.

Em estudo realizado por SALLUM et al. (1999) usando uma membrana de ácido polilático biorreabsorvível em cães, a cicatrização progrediu sem problemas e foi considerada clinicamente completa com períodos similares para as áreas de controle e experimentais.

Estes autores apresentam a descrição histológica, na qual citam que as áreas-controles mostraram cicatrização marginal por um epitélio juncional longo. Observou-se um novo cimento com fibras colágenas inseridas e algum reparo ósseo na região periapical do defeito. As áreas experimentais mostraram novo cimento com fibras colágenas inseridas na área do entalhe e coronariamente ao entalhe. O novo ligamento

periodontal, que estava confinado entre o novo cimento e o novo osso alveolar continha fibroblastos, fibras colágenas funcionalmente orientadas e um número relativamente grande de vasos sanguíneos. O novo osso alveolar desenvolveu-se em continuidade com o aspecto coronário do osso cirurgicamente seccionado e exibiu espaços medulares mais amplos do que o osso preexistente. Na porção coronária do defeito formou-se epitélio juncional. A terminação apical do epitélio juncional coincidiu com o limite coronário da inserção fibrosa recém formada. O processo de reabsorção da membrana pareceu ser mais avançado no aspecto coronário do que no aspecto apical. Observou-se tecidos orgânicos dentro da estrutura remanescente da membrana e a penetração do tecido conjuntivo do retalho dentro das perfurações da camada externa da membrana preveniram a invaginação ao longo dela.

O uso de Matriz Dérmica Acelular:

A cirurgia plástica periodontal abrange um conjunto de procedimentos realizados com intuito de restabelecer a homeostasia do periodonto marginal. Recentemente, a matriz dérmica acelular (MDA), conhecida pelo nome comercial de Alloderm, tem sido utilizada como enxerto alógeno em substituição ao tecido gengival autógeno (SCHULMAN, 1996).

TAL (1999) examinou o potencial do Alloderm como substituto ao enxerto de conjuntivo em procedimentos de recobrimento radicular tendo observado uma estabilização na cicatrização após três meses, com recobrimento de 80% das recessões e aumento do tecido ceratinizado adjacente. Foi sugerido que o mesmo poderia atuar tanto como um enxerto de tecido conjuntivo, como uma barreira de procedimentos de regeneração tecidual guiada (RTG), o que o leva a aludir como possível substituto de ambos os materiais. No entanto, o exato mecanismo de cicatrização ainda permanece indefinido, evidenciando a necessidade de investigações histológicas e clínicas para sua total compreensão.

O estudo de LUCSZYSZIN (2002) avaliou a cicatrização periodontal com 4, 8 e 12 semanas após o uso do enxerto de MDA em defeitos de deiscência óssea em cães. No período de 4 semanas, foi possível observar nítida diferença entre o tecido conjuntivo gengival e o material de enxerto, com a penetração de alguns vasos para o interior da MDA. Com 8 semanas, essas diferenças estruturais eram menos evidentes, mas foi encontrada maior quantidade de vasos infiltrando-se na área. Isto pode ser explicado pela invasão de células, principalmente de fibroblastos provenientes do retalho e/ou periósteo, responsáveis pela maior deposição de colágeno e conseqüentemente de fibras que penetraram por entre a estrutura da MDA. Após 12 semanas, o enxerto de MDA estava completamente incorporado ao tecido conjuntivo gengival, mostrando características histológicas semelhantes às de um tecido conjuntivo normal, apenas com alguns remanescentes da MDA visíveis por entre o tecido conjuntivo. Em relação ao padrão de cicatrização periodontal, observou-se que o emprego do enxerto de MDA pode favorecer a neoformação de osso, emprego do enxerto periodontal.

A total incorporação determinada pela invasão

de vasos e fibras também foi vista em coelhos no qual observou-se que o enxerto de MDA colocado em tecido subcutâneo após 14 dias foi invadido por vasos em toda sua estrutura (EPPLEY, 2001). Por outro lado, em um relato de caso clínico onde a MDA foi colocada subepitelialmente, RICHARDSON et al. (2002) encontraram sinais de incorporação e substituição do material apenas na porção apical do enxerto a qual estava junto ao tecido ósseo, enquanto que a porção mais coronal não demonstrou, em 16 semanas, sinais de revascularização.

Considerando-se as diferenças destes estudos, podemos supor que o comportamento da MDA possa variar quando comparado entre diferentes espécies e também conforme o local onde é enxertado ou a modalidade de tratamento para a qual se destina, consideradas as peculiaridades de cada situação. Contudo, seu processo de incorporação parece seguir, de modo geral, uma dinâmica relativamente semelhante, iniciando-se com a infiltração inicial de vasos e fibras que gradativamente invadem o material, culminando com uma completa invasão tecidual que irá caracterizar a plena incorporação do enxerto de MDA aos tecidos adjacentes.

O Uso de Enxertos Ósseos:

KARRING et al. (1999) colocam que vários estudos foram feitos no sentido de se examinar a relação entre o restabelecimento de uma inserção de tecido conjuntivo na superfície radicular (reinserção) e a neoformação óssea, sendo que tais experimentos indicam que “o restabelecimento de uma inserção de tecido conjuntivo à superfície radicular e a regeneração do osso alveolar são fenômenos independentes”.

Estes autores ainda afirmam que o uso de enxertos ósseos na terapia regenerativa baseia-se na suposição de que a promoção de neoformação óssea pode induzir células do osso a produzirem uma nova camada de cimento com fibras colágenas inseridas em superfícies radiculares previamente envolvidas com periodontite.

Os materiais de enxerto em defeitos ósseos periodontais podem ser: a) *osteocondutores*: servem como substrato para a formação óssea, porém não induz modificações celulares ou estimula a formação de osteoblastos. Quando implantados em outros locais não ósseos, não provocarão formação de tecido ósseo mineralizado. b) *Osteoindutores*: induzem a formação de células indiferenciadas do tecido conjuntivo em condroblastos, pré-osteoblastos ou osteoblastos. Desta forma quando implantados em sítios não ósseos deverão levar a formação de tecido mineralizado. c) *Osteogênicos*: possuem osteoblastos viáveis, levando, desta forma, a ossificação direta esta propriedade é restrita de forma limitada, a alguns tipos de enxertos ósseos autógenos, como os obtidos de osso trabeculado e de cavidades ósseas em fase de cicatrização (BARBOZA & CAÚLA, 2002).

Os enxertos podem ainda ser autógenos (mesmo indivíduo), homogêneos (mesma espécie), heterôgenos (espécies diferentes) e aloplásticos (sintéticos ou orgânicos modificados em laboratório). As áreas doadoras de enxertos autógenos, por sua vez, são divididos em extra e intra-bucais. Os enxertos homogêneos incluem o osso congelado de íliado,

o osso desidratado, congelado (FDBA) e o osso desidratado, congelado, desmineralizado (DFDBA). Enxertos heterôgenos também são utilizados, principalmente os de origem bovina, porém, podem ser uma fonte de inflamação e complicação. Desse modo, há espaço para os materiais aloplásticos que, dependendo da finalidade, apresentam propriedades físicas superiores. Estes são dos mais variados tipos, como metais, ligas, cerâmicas inertes, cerâmicas bioativas, materiais a base de fosfato de cálcio, carbono e derivados, termoplásticos, elastômeros, polímeros e compósitos (para mais detalhes, consultar MARCANTONIO et al., 1999).

Os resultados do emprego de materiais aloplásticos são conflitantes em decorrência das diferentes metodologias de implantação bem como das diferenças na composição físico-química dos próprios materiais que muitas vezes não condizem com a classificação empregada pelo fabricante (BARBOZA & CAÚLA, 2002).

O uso de tecido ósseo imaturo obtido de alvéolos em reparação ou de lojas criadas cirurgicamente aparece como uma entre as diversas técnicas de enxerto ósseo já adotadas em periodontia. Uma mistura de osso medular e cortical triturada por meio de um amalgamador (FROUM et al., 1976) ou sem trituração prévia (HIATT & SCHALLHORN, 1973) têm sido apresentadas com resultados favoráveis.

Autores como EVIAN et al. (1982) e PASSANEZI et al. (1989) analisaram núcleos de tecido removidos de alvéolos em reparação no intuito de verificar a eficácia do tecido ósseo em formação para enxerto em defeitos periodontais. Avaliação histológica mostrou que até o 12º. dia ocorre uma atividade osteoclástica nas paredes do defeito que gradativamente vai cedendo lugar ‘a atividade de osteoblastos. No período de 4 a 8 semanas, verificaram uma fase osteogênica progressiva, com proliferação celular e formação de osso imaturo. Entre 8 e 12 semanas, a osteogênese diminuiu e as trabéculas sofreram maturação e aumentaram de volume. Entre 12 e 16 semanas o osso pareceu estabilizar-se. Seu trabeculado assemelhava-se ao do osso alveolar normal. Neste período ocorreu muito pouca osteogênese, como verificaram pela presença de pequena quantidade de osteóide e poucos osteoblastos. Os autores sugerem que o período ótimo para coleta de material dos alvéolos para enxerto seria entre 8 e 12 semanas, quando encontraram uma quantidade de osso relativamente maduro e bem formado.

PENTEADO (1998) estudou os tecidos formados no interior de alvéolos humanos, colhidos quatro semanas após a exodontia, cobertos ou não por membrana de PTFE-e. O índice de proliferação celular foi significativamente maior na porção coronária do que na parte apical dos tecidos, tanto do lado teste (com membrana), como no lado controle (sem membrana), não havendo diferenças significativas nos dois grupos. As análises imuno-histoquímicas conduzidas para o colágeno tipo I, osteonectina e sialoproteína óssea forneceram resultados positivos que confirmaram a natureza osteoblástica das células encontradas e permitiram classificar a matriz extracelular do tecido como matriz óssea. A natureza do tecido foi a mesma para os grupos teste controle. A microscopia eletrônica de transmissão mostrou uma maior quantidade de fibras colagênicas na região apical dos tecidos, indicando um estágio mais avançado de regeneração nesta

porção.

O Uso de Moléculas da Matriz Extracelular:

Estudos histológicos indicam que as células ectomesênquimais, quando apropriadamente estimuladas, são capazes de atuar como cementoblastos, osteoblastos ou fibroblastos do ligamento periodontal, controlando então a formação do cimento, osso alveolar e ligamento periodontal respectivamente (OSBORN & PRICE, 1988).

Também sugere-se que fibroblastos residentes no ligamento periodontal, bem como fibroblastos endosteais e paravasculares, quando apropriadamente estimulados, podem ser capazes de sintetizar ligamento periodontal, cimento e osso alveolar (GOULD et al., 1980). Além disso, acredita-se que células residentes no ligamento tornem-se cementoblastos ou “osteoblast-like” e secretem fatores capazes de regular a mineralização destes tecidos bem como prevenir a anquilose dentária (MELCHER, 1970).

Algumas das moléculas envolvidas na regulação da formação do cimento e do ligamento periodontal incluem: osteopontina, sialoproteína óssea, osteocalcina, colágeno tipo I e tipo XII e fosfatase alcalina (MACNEIL et al., 1995; LEKIC et al., 1996; MACNEIL & SOMERMAN, 1999). A molécula de sialoproteína óssea, por exemplo, pode controlar o comportamento de algumas células durante o desenvolvimento e regeneração do periodonto. Esta evidência está baseada nos achados de alguns autores que incluem: 1) durante o desenvolvimento e processo de regeneração periodontal, a expressão de sialoproteína óssea coincide com formação do cimento (MACNEIL et al., 1995). Observa-se que, com a formação radicular, a sialoproteína é expressa somente em células da superfície da raiz, cementoblastos e não nos fibroblastos do ligamento periodontal ao redor. 2) na estrutura da sialoproteína óssea: contém sequência RGD, um domínio de adesão celular (SOMERMAN et al., 1988) e várias sequências de ácido poliglutâmico, envolvidos na adesão com hidroxiapatita e 3) estudos “in vitro” mostraram que sialoproteína óssea em células livres, foi capaz de promover mineralização (HUNTER & GOLDBERT, 1993). Estas propriedades torna a sialoproteína uma forte candidata para formação do cimento.

Do ponto de vista periodontal, a formação do cimento é um evento chave no desenvolvimento da raiz e do periodonto de suporte. O cimento atua como um ligante estrutural e biológico entre a superfície da raiz inerte e uma rede colágenosa e celular do ligamento periodontal. O cimento acelular é o tipo de cimento mais afetado pelo processo destrutivo da periodontite. Então, quando terapias regenerativas são empregadas, a superfície da raiz onde formação de novo cimento é desejado, em períodos de saúde, quase sempre foi recoberta por cimento acelular. Porém, como descrito por TEN CATE (1997), o tipo de cimento formado na superfície radicular por terapias regenerativas bem sucedidas é, na maioria das vezes, cimento celular ao invés de cimento acelular. Esta observação provoca diversas indagações. Por exemplo, esta diferença de qualidade do cimento tem significado clínico? Quando consideramos estas diferenças, a regeneração periodontal é verdadeira ou se trata de uma forma mais elaborada de reparo? Muitos eventos requeridos para regeneração periodontal são

similares à aqueles requeridos para a formação dos tecidos periodontais. Porém, os eventos anteriores à regeneração são muito diferentes daqueles que ocorrem no desenvolvimento destes tecidos. Pois o próprio coágulo representa um fator crítico para o processo de cicatrização normal. É possível que estes eventos estimulem as células a responderem a fatores específicos. Assim, para melhoria das terapias regenerativas, é importante a identificação destes fatores ou proteínas que podem regular o comportamento celular de modo adequado.

O Uso de Matriz Derivada do Esmalte:

SLAVKIN E BOYDE realizaram um estudo em 1975 onde identificaram proteínas do esmalte na superfície radicular. Os autores sugeriram que o cimento contém proteínas da matriz do esmalte secretadas pela bainha epitelial de Hertwig (BEH). Cerca de 90% dessas proteínas pertencem à família das amelogeninas e já foram encontradas no final apical de molares de ratos (HAMMARSTRÖM, 1997), em raízes de pré-molares e dentro da dentina periférica da raiz (HAMMARSTRÖM, 1998). Na dentina periférica da raiz os depósitos de amelogeninas ficam como camada granular de Tomes. Onde ocorre a presença dos depósitos de amelogeninas tem sido proposto que estas proteínas estão envolvidas na formação do cimento acelular (SLAVKIN & BOYDE, 1975).

Uma proteína derivada da matriz de esmalte (PDME) comercialmente conhecida como Emdogain® vem se mostrando uma alternativa efetiva na formação de novo aparato de inserção periodontal. As PDME atuam como matriz extracelular, criando condições favoráveis para a formação de cimento e consequentemente de novo osso e novo ligamento periodontal (HEIJL, 1998).

Estudos empregando PDME foram desenvolvidos em macacos e após oito semanas uma fina camada acelular de tecido duro com fibras extrínsecas, com características de cimento acelular foi visível no grupo teste. Assim, foi proposto que as PDME poderiam produzir regeneração periodontal em locais de lesão (HAMMARSTRÖM et al., 1997).

Outros estudos semelhantes ao anterior verificaram que as PDME induzem a regeneração de todos os tecidos periodontais inclusive cimento acelular, ligamento periodontal e osso alveolar, imitando o desenvolvimento inicial natural dos tecidos. Isso parece ocorrer por uma interação de células da matriz de esmalte e células indiferenciadas dos tecidos periodontais vizinhos. As PDME proporcionam um ambiente extracelular que estimula as células mesenquimais a regenerar os tecidos perdidos, reiniciando o processo de desenvolvimento dos tecidos periodontais que ocorreu anteriormente na odontogênese (HEIJL, 1998).

Ao avaliar o potencial do Emdogain® in vitro, foi demonstrado que ele estimula a proliferação de células do ligamento periodontal, a formação de colágeno, modulando a formação mineral (GESTRELIUS, 1997). Na cicatrização de defeitos periodontais, uma das maiores dificuldades é promover a proliferação de células do ligamento periodontal e, ao mesmo tempo, limitar a repopulação da ferida por células de tecido gengival e epitelial.

O fato de estudos anteriores verificarem que a utilização de PDME estimulou a formação de cimento

acelular, não implica (de acordo com ARAÚJO & LINDHE 1998) que esse cimento neoformado seja idêntico ao que ocorre na formação do elemento dental, quando esse material é utilizado na regeneração dos tecidos periodontais, mas reforça a idéia de que a utilização de proteínas derivadas do esmalte, quando aplicadas na superfície radicular, estimulam a formação de cimento.

A eficácia da EMD durante o processo de cicatrização periodontal levou diversos cientistas a desenvolverem estudos empregando este recurso terapêutico isoladamente ou em comparação com outras terapias. A revisão de ESPOSITO et al. (2003) analisou os resultados de diversos trabalhos empregando EMD comparativamente ao debridamento associado a cirurgia a retalho, regeneração tecidual guiada ou ainda, procedimentos de enxerto ósseo para o tratamento de defeitos de intra-ósseos. Os parâmetros clínicos analisados foram: perda dentária, nível de inserção (PAL), profundidades de bolsa (PPD), recessão gengival (REC) e nível ósseo marginais em radiografias intraoral. Nenhuma diferença em perda dentária foi observada. Nesta meta-análise, oito artigos mostraram que os locais tratados com Emdogain exibiram melhorias estatisticamente significantes de PAL (diferença média de 1,3mm, 95%CI: 0,8 a 1,8) e redução de PPD (1mm, 95%CI: 0,5 a 1,4) quando comparado com cirurgia a retalho. Em seis artigos comparando Emdogain® com RTG, RTG mostrou redução estatisticamente significativa de PPD (0,6 mm) e aumento de REC (0,5 mm). Diante dos resultados analisados os revisores sugerem que o Emdogain® pode melhorar o PAL (1,3mm) e redução de PPD (1mm) significativamente quando comparado com cirurgia a retalho, porém estes resultados podem não ter um grande impacto clínico. E não houve evidências clinicamente importantes entre RTG e Emdogain®.

Considerações Finais

Após análise da literatura científica verificamos que:

1. A cicatrização pode desenvolver-se por dois processos: a) regeneração: restauração da arquitetura e função do tecido periodontal perdido; e b) reparo: substituição dos tecidos danificados por tecidos cuja função não é, necessariamente, àquela do tecido original.
2. O emprego de matriz dérmica acelular na reconstituição dos tecidos moles apresenta bons resultados e tem se mostrado como uma alternativa promissora.
3. Uma cicatrização periodontal ótima resulta na formação de novo cimento, novo ligamento periodontal e novo osso alveolar apropriadamente protegidos pelo tecido gengival.
4. Os tecidos periodontais são caracterizados por alta taxa de proliferação, entretanto, doenças periodontais causam danos teciduais que normalmente resultam em cicatrização por reparo.
5. Embora a regeneração periodontal dificilmente seja alcançada, ela pode ser possível por: a) regeneração espontânea inerente aos tecidos periodontais obtida a partir da remoção do fator causal; b) regeneração tecidual guiada, através de atuação seletiva das células derivadas do ligamento periodontal; c) indução a regeneração tecidual por biologia

molecular.

6. Estratégias clínicas para reconstituição dos tecidos periodontais tem objetivado a formação de cimento (biomodificação radicular, emprego de PDME), bem como estimulação da formação óssea (enxerto ósseo e RTG).

Referências

- AMERICAN Academy of periodontology. Position Paper: the potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J. Periodontol*, v. 67, n. 5, p. 545-553, 1996.
- ARAÚJO, M. G.; BERGLUNDH, T.; LINDHE, J. On the dynamics of periodontal tissue formation in degree III furcation defects. An experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol*, v. 24, n.10, p. 738-746, 1997.
- ARAÚJO, M. G.; LINDHE, J. Furcation defect healing after GTR with and without Emdogain application. *J. of the S.D.A.*, v. 14, p.33-39, 1998.
- ARAÚJO, M. Procedimentos regenerativos: melhor desempenho clínico? In: OPPERMAN, R.V.; RÖSING, C. K. *Periodontia: ciência e clínica*. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p.153-168.
- AUKHIL, I. Biology of wound healing. *Periodontology*, 2000, v. 22, p. 44-50, 2000.
- BECKER, W.; BECKER, B. E. Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol*, 2000, v.19, p.104-114, 1999.
- BARBOZA, E.; CAÚLA, A. L. Regeneração tecidual e óssea guiada. In: CARDOSO, R. J. A.; GONÇALVES, E. A. N. *Odontologia: periodontia, cirurgia para implantes, cirurgia e anestesiologia*. São Paulo: Artes Médicas, 2002. p.137-158.
- DEAN, J. W.; BLANKENSHIP, J. A. Migration of gingival fibroblasts on fibronectin and laminin. *J. Periodontol*, v. 68, p.750-757, 1997.
- EPPLEY, B. L. Experimental assessment of the revascularization of acellular human dermis for soft-tissue augmentation. *Plast. Reconstr. Surg.* v. 107, p.757-762, 2001.
- ESPOSITO, M.; COULTHARD, P.; WORTHINGTON, H.V. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* v. 2, 2003.
- EVIAN, C. I. et al. The osteogenic activity of bone removed from healing extraction sockets in humans. *J. Periodontol*, v. 53, n. 2, p. 81-85, 1982.
- FINE, A. S. Bioquímica da cicatrização de feridas. In: STAHL, S. S. *Cirurgia Periodontal: bases biológicas e técnicas*. São Paulo: Panamericana, 1981. p. 60-121.
- FROUM, S. J. et al. Osseous autografts II: histological responses to osseous coagulum-bone blend grafts. *J. Periodontol*, v. 47, n. 5, p. 287-294, 1976.
- GESTRELIUS, S.; ZETTERSTROM, O.; ANDERSSON, C. In vitro studies on periodontal ligament cells and Enamel Matrix Derivative. *J. Clin. Periodontol*, v. 24, p. 685-692, 1997.
- GOULD, T. R.; MELCHER, A. H.; BRUNETTE, D. M. Migration and division of progenitor cells populations in periodontal ligament after wounding. *J. Periodont. Res.* v.15, p. 20-42, 1980.
- HAMMARSTRÖM, L. The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues. *Ciba F. Symp.* v. 205, p. 246-260, 1997.
- _____. A biological approach to periodontal regeneration. *J. of the S.D.A.* v. 14, p. 27-31, 1998.
- HAMMARSTRÖM, L.; HEIJL, L.; GESTRELIUS, S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application enamel matrix proteins. *J. Clin. Periodontol*, v. 24, p. 669-677, 1997.
- HEIJL, L. Periodontal regenerative potential using enamel matrix proteins (Emdogain). *J. of the S.D.A.* v. 14, p. 53-62, 1998.

- HIATT, W. H.; SCHALLHORN, R. G. Intraoral transplants of cancellous bone and marrow in Periodontal Lesions. *J. Periodontol*, v. 44, p. 194-208, 1973.
- HUNTER, G. K.; GOLDBERT, H. A. Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. *Biochem*, v. 90, p. 8562-8565, 1993.
- KARRING, T. et al. Development of the biological concept of guided tissue regeneration animal and human studies. *Periodontol 2000*, v.1, p. 26-35, 1993.
- KARRING, T.; LINDHE, J.; CORTELINI, P. Tratamento periodontal regenerativo. In: LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 428-462.
- KATCHBURIAN, E.; ARANA-CHAVEZ, V. E. Histologia e embriologia oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 381 p.
- LABAHN, R. et al. Root dentin morphology after different modes of citric acid and tetracycline hydrochloride conditioning. *J. Periodontol*, v. 63, p. 303-309, 1992.
- LASLO, D. J.; O'LEARY T. J.; KAFRAWY, A. H. A scanning electron microscope study of the effects of various agents on instrumented periodontally involved root surfaces. *J. Periodontol*, v. 54, p. 210-220, 1983.
- LEKIC, P.; SODEK, J.; McCULLOCH, C. A. G. Osteopontin and bone sialoprotein expression in regenerating rat periodontal ligament and alveolar bone. *Anat. Rec.* v. 244, p. 50-58, 1996.
- LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man *J. Periodontol*. v. 36 n. 3, 177-187, 1965.
- LUCSZYSZIN, S. M. Análise histomorfológica do processo de incorporação do enxerto de matriz dérmica acelular em cirurgias de recobrimento radicular. 2002. 90 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.
- MACNEIL, R. L. et al. Role of two mineral-associated adhesion molecules, osteopontin and bone sialoprotein, during cementogenesis. *Connect Tissue Res.* v. 33, p. 1-7, 1995.
- MACNEIL, R. L.; SOMERMAN, M. J. Development and regeneration of the periodontium: Parallels and contrasts. *Periodontology 2000*, v. 19, p. 8-20, 1999.
- MARCANTONIO JUNIOR, E.; MARCANTONIO, R. A. C.; CIRELLI, J. A. Regeneração óssea: vertical e horizontal. In: *Atualização em periodontia e implantodontia*. São Paulo: Artes Médicas, 1999. p. 297-320.
- McCULLOCK, C. A. G. Basic considerations in periodontal wound healing to achieve regeneration. *Periodonto 2000*, p. 16-25, 1993.
- MELCHER, A. H. Repair of wounds in the periodontium of the rat. Influence of periodontal ligament on osteogenesis. *Arch. Oral Biol.* v. 15, p. 1183-1204, 1970.
- MELCHER, A. H. On the repair potential of periodontal tissues. *J. Periodontol*. v. 47, n. 5, p. 256-260, 1976.
- MILLER JUNIOR, P. D. A classification of marginal tissue recession. In. *J. Periodontics Rest. Dent.* v. 5, p. 9-13, 1985.
- NYMAN, S. et al. Healing following implantation of periodontitis affected roots into gingival connective tissue. *J. Clin. Periodontol.* v. 7, p. 394-401, 1980.
- _____. The regeneration potential of the periodontal ligament: an experimental study in the monkey. *J. Clin. Periodontol.* v. 9, p. 257-265, 1982a.
- _____. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* v. 9, n. 4, p. 290-296, 1982b.
- OSBORN, J. W.; PRICE, D. G. An autoradiographic study of periodontal development in the mouse. *J. Dent. Res.* v. 67, p. 455-461, 1988.
- PARASHIS, A.; ANDRONIKAKI-FALDAMI, A.; TSIKLAKIS, K. Comparison of 2 regenerative procedures-guided tissue regeneration and demineralized freeze-dried bone allograft in the treatment of intrabony defects: a clinical and radiographic study. *J. Periodontol.* v. 751-758, 1998.
- PASSANEZI, E. et al. A. Newly forming bone autografts to treat periodontal infrabony pockets. Clinical and histological events. *Int. J. Periodontics Rest. Dent.* v. 9, n. 2, p. 140-153, 1989.
- PENTEADO, R. Tecido reparacional de alvéolos de alvéolos dentários, de humanos, com e sem o uso de membrana de PTFE-e: análise imunohistoquímica, subcelular e do índice de proliferação celular. 1998. 110 f. Tese (Doutorado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.
- POLSON, A. M.; FREDERICK, G. T. The production of a root surface smear layer by instrumentation and its removal by citric acid. *J. Periodontol.* v. 55, p. 443-446, 1984.
- RICHARDSON, C. R.; MAYNARD JUNIOR, J. G. Acellular dermal graft: a human histologic case report. *Int. J. Periodontics Rest. Dent.* v. 22, p. 21-29, 2002.
- ROBERTSON, P. B.; BUCHANAN, S. A. Cicatrização tecidual após terapia periodontal. In: GENCO, R. J.; GOLDMAN, H. M.; COHEN, W. Periodontia contemporânea. São Paulo: Santos, 1997. p. 382-393.
- SALLUM, E. A. Nova inserção obtida pela regeneração tecidual guiada usando uma membrana de ácido polilático biorreabsorvível em cães. *Rev. Int. Periodontia e Dent. Rest.* v. 18, n. 5, p. 503-510, 1999.
- SCHULMAN, J. Clinical evaluation of na acellular dermal allograft for increasing the zone of attached gingiva. *Pract. Periodontics Aesthet Dent.* v. 8, n. 2, p. 201-208, 1996.
- SELVIG, K. A.; BOGLE, G.; CLAFFEY, N. M. Collagen linkage in periodontal connective tissue reattachment. An Ultrastructural study in beagle dogs. *J. Periodontol.* v. 59, p. 758-768, 1988.
- SELVIG, K. A.; SIGURDSSON, T. J.; WIKESJO, U. M. "Collagen adhesion" revisited. *Int. J. Periodontics Rest. Dent.* v. 15, n. 6, p. 528-537, 1995.
- SLAVKIN, H. C.; BOYDE, A. Cementum: An epithelial secretory product? *J. Dent. Res.* v. 53, p. 157, 1975.
- SOMERMAN, M. J.; FISHER, L. W.; FOSTER, R. A.; SAUK, J. J. Human bone sialoprotein I and II enhance fibroblast attachment in vitro. *Calcif Tissue Int.* v. 43, p. 50-53, 1988.
- STAHL, S. S.; SLAVKIN, H. C.; YAMADA, L.; LEVINE, S. Speculations about gingival repair. *J. Periodontol*, v. 43, p. 395-402, 1972.
- TAL, H. Subgingival acellular dermal matrix allograft for the treatment of gingival recession: a case report. *J. Periodontol*, v. 70, n. 9, p. 1118-124, 1999.
- TAKATA, T. Oral wound healing concepts in periodontology. *Curr. Opin. Periodontol.* v. 119-27, 1994.
- TEN CATE, A. R. The development of the periodontium - a largely extomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000*, v. 13, p. 9-19, 1997.
- TODESCAN, J. H. *Doença periodontal: conceitos e classificações*. São Paulo: Santos, 2001. 158 p.
- TROMBELLI, L. Periodontal regeneration in gingival recession defects. *Periodontol 2000*, v. 19, p. 138-150, 1999.
- WIKESJÖ, U. M. et al. Periodontal repair in dogs: effect of root surface treatment with stannous fluoride or citric acid on root resorption. *J. Periodontol.* v. 62, p. 180-184, 1991.
- WIKESJÖ, U. M.; NILVEUS, R. Periodontal repair in dogs. Healing patterns in large circumferential periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.* v. 18, p. 49-59, 1991.
- WIKESJO, U. M.; SELVIG, K. A. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology 2000*, v. 19, p. 21-39, 1999.

Recebido para publicação em: 19/11/2003
 Received for publication on: 19/11/2003
 Aceito para publicação em: 14/02/2004
 Accepted for publication on: 14/02/2004